

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-165276  
 (43)Date of publication of application : 25.06.1996

(51)Int.CI. C07D207/335  
 A61K 31/34  
 A61K 31/38  
 A61K 31/40  
 A61K 31/415  
 A61K 31/42  
 A61K 31/425  
 A61K 31/44  
 A61K 31/47  
 A61K 31/50  
 A61K 31/505  
 C07D209/08  
 C07D209/14  
 C07D209/42  
 C07D213/36  
 C07D215/06  
 C07D231/56  
 C07D235/14  
 C07D237/32  
 C07D239/90  
 C07D261/20  
 C07D263/56  
 C07D277/64  
 C07D307/52  
 C07D307/81  
 C07D333/20

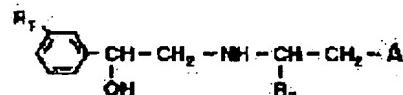
(21)Application number : 06-333538 (71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT  
 CO LTD

(22)Date of filing : 14.12.1994 (72)Inventor : KATO SHIROU  
 HARADA HIROSHI  
 HIROKAWA YOSHIMI  
 YOSHIDA NAOYUKI  
 KAWASHIMA KAZU

## (54) 2-AKYLAMINO-1-PHENYLETHANOL DERIVATIVE

### (57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject new compound having excellent  $\beta_3$ -adrenergic receptor-stimulating activity and useful as an agent for prophylaxis and treatment for obesity, diabetes, hypersensitive intestinal diseases,



acute or clonic diarrhoea, etc.

**CONSTITUTION:** This is a 2-alkylamino-1-phenylethanol derivative expressed by formula I [R1 is a halogen or trifluoromethyl; R2 is H or a lower alkyl; A is a group of formula II [X is O, S or NR<sub>6</sub> (R<sub>6</sub> is H or a lower alkyl); R<sub>3</sub> is H or a lower alkyl] or formula [U (R<sub>4</sub> is H, a halogen, a lower alkyl, etc.), etc.; when A is selected from heterocyclic rings such as formula III, R<sub>4</sub> can be bound only on the benzene ring, etc.] or its pharmaceutically allowable acid adduct. For instance, the compound is 2-[2-(indole-5-oxy)- methylethylamino[-1-(3-chlorophenyl)ethanol, etc. The compound of formula I is obtained e.g. by reacting a compound of formula IV with a compound of formula V.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-165276

(43)公開日 平成8年(1996)6月25日

(51) Int.Cl.<sup>\*</sup>  
 C 07 D 207/335  
 A 61 K 31/34  
 31/38  
 31/40  
 31/415

識別記号 庁内整理番号  
 ACN  
 ADP

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4 FD (全15頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-333538

(22)出願日 平成6年(1994)12月14日

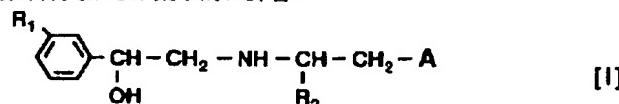
(71)出願人 000002912  
 大日本製薬株式会社  
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号  
 (72)発明者 賀登 志朗  
 大阪府堺市家原寺町2丁6番18号  
 (72)発明者 原田 博史  
 京都府京都市西京区嵐山宮ノ前町24-31  
 (72)発明者 広川 美視  
 奈良県生駒市緑ヶ丘2266-47  
 (72)発明者 吉田 直之  
 大阪府堺市御池台2丁6番15-207  
 (74)代理人 弁理士 塙井 有四郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 2-アルキルアミノ-1-フェニルエタノール誘導体

(57)【要約】

【構成】 下記式〔I〕で表される2-アルキルアミノ  
 -1-フェニルエタノール誘導体又はその薬学的に許容\*

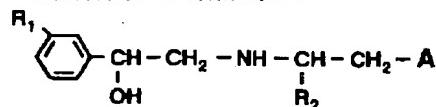


(式中、R<sub>1</sub>はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味し、R<sub>2</sub>は水素原子又は低級アルキル基を意味し、Aはピロリル基、チエニル基、キノリル基、インドールー-5-オキシ基、インドリニル基等の複素環式基を意味する。)

【効果】 本発明の化合物はβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体刺激作用を有するので肥満、糖尿病、過敏性腸症候群、急性若しくは慢性下痢等の予防及び治療剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

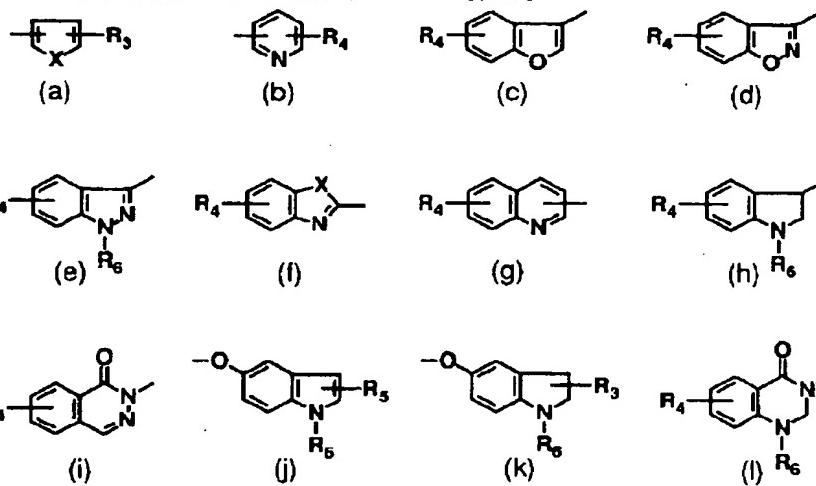
【請求項1】 下記式〔I〕で表される2-アルキルアミノ-1-フェニルエタノール誘導体又はその薬学的に\*



(式中、R<sub>1</sub>はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味し、R<sub>2</sub>は水素原子又は低級アルキル基を意味) \*

\*許容される酸付加塩。

【化1】



(式中、XはO、S又はN-R<sub>6</sub>を意味し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基を意味し、R<sub>3</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、R<sub>4</sub>は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。但し、Aが複素環式基〔c〕～〔i〕及び〔l〕のいずれかの場合、R<sub>1</sub>の結合位置はベンゼン環上のみであり、Aが複素環式基〔j〕又は〔k〕の場合、R<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>の結合位置は窒素原子を含む環上のみである。) で表される複素環式基の中から選ばれる1つの複素環式基を意味する。)

【請求項2】 R<sub>1</sub>が塩素原子であり、R<sub>2</sub>が水素原子又はメチル基であり、Aが式〔a〕であって、式〔a〕中のR<sub>1</sub>が水素原子又はメチル基で、XがNH、N-メチル又はSであるか、Aが式〔b〕又は〔g〕であって、式〔b〕又は〔g〕中のR<sub>1</sub>が水素原子、ハロゲン原子、メチル基又はメトキシ基であるか、Aが式〔e〕又は〔h〕であって、式〔e〕又は〔h〕中のR<sub>1</sub>が水素原子、ハロゲン原子、メチル基又はメトキシ基で、R<sub>2</sub>が水素原子又はメチル基であるか、Aが式〔j〕であって、式〔j〕中のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が同一若しくは異なって水素原子又はメチル基であるか、あるいはAが式〔k〕であって、式〔k〕中のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が同一若しくは異なって水素原子又はメチル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R<sub>1</sub>が塩素原子であり、R<sub>2</sub>がメチル基であり、Aが、メチル基でそれぞれ置換されていてもよい3-チエニル基、3-インダゾリル基、4-キノリル基若しくはインドリン-5-オキシ基、1位がメチル基で置換されていてもよいインドール-5-オキシ基、又はベンゼン環若しくは1位がメチル基で置換されていてもよい3-インドリニル基である請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】 2-[2-(インドール-5-オキシ)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール又はその薬学的に許容される酸付加塩。

【発明の詳細な説明】

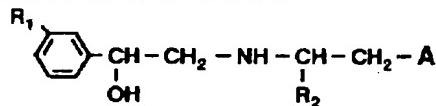
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、優れたβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な2-アルキルアミノ-1-フェニルエタノール誘導体に関する。

【0002】

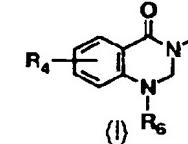
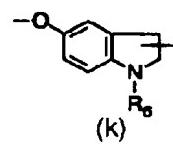
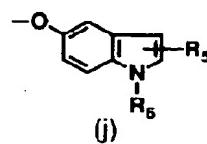
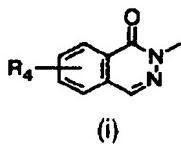
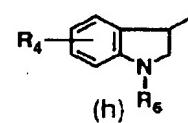
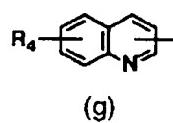
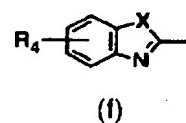
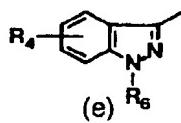
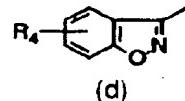
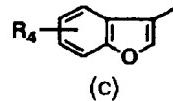
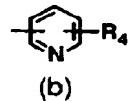
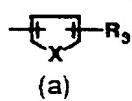
【従来の技術】交感神経のβ受容体にはβ<sub>1</sub>及びβ<sub>2</sub>の2つのサブタイプが存在し、前者は主に心臓に存在し、後者は気管支や血管の平滑筋に存在すると古くから考えられている〔Lands, A. M. ら: Nature, 214, 597-598 (1967)〕。現在、β<sub>1</sub>アドレナリン受容体作動薬は心機能亢進剤又は昇圧剤として、β<sub>2</sub>アドレナリン受容体作動薬は気管支拡張剤としてそれぞれ臨床使用されている。

【0003】最近、上述した2つのサブタイプとは異なった第3のサブタイプとして $\beta_3$ アドレナリン受容体が単離された〔Emorine, L. J.ら: Science, 245, 1118-121(1989)〕。この $\beta_3$ アドレナリン受容体は消化管、脂肪組織及び骨格筋に存在し、脂肪分解に基づくエネルギー消費、グリコーゲンの分解促進、腸管平滑筋の弛緩に関与すると考えられている。 $\beta_3$ アドレナリン受容体に選択的に作用する薬物として、例えばSR-58611A [(R,S)-N-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-2-イル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエタンアミン塩酸塩:特開昭64-66152号公報及び欧州特許出願公開第255415号明細書]及びBR-L35135 [(R\*,R\*)-(±)-[4-[2-[2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ]プロピル]フェノキシ]酢酸メチルエステル臭化水素酸塩:特公昭63-26744号公報及び欧州特許第23385号明細書]が知られている。SR-58611\*



[I]

【0007】〔式中、R<sub>1</sub>はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味し、R<sub>2</sub>は水素原子又は低級アルキル基を意味し、Aは下記式(a)～(l)〕



【0009】(式中、XはO、S又はN-R<sub>6</sub>を意味し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、同一若しくは異なって水素原子又は低級アルキル基を意味し、R<sub>4</sub>は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を意味し、R<sub>5</sub>は水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。但し、Aが複素環式基(c)～(i)及び(j)のいずれかの場合、R<sub>1</sub>の結合位置はベンゼン環上のみであり、Aが複素環式基(j)又は(k)の場合、R<sub>1</sub>又はR<sub>2</sub>の結合位置は窒素原子を含

\* 1 Aは、摘出ラット結腸の自発性運動に対して優れた抑制作用を有すること〔Brit. J. Pharmacol., 100, 831-839 (1990)〕が、また、BR-L35135は、マウスに経口投与した場合に抗肥満作用及び血糖低下作用を有すること〔Drugs of the Future, 16, 797-800 (1991)〕が報告されている。

【0004】

【発明の目的】本発明の目的は、優れた $\beta_3$ アドレナリン受容体刺激効果を有する新規2-アルキルアミノ-1-フェニルエタノール誘導体及びその酸付加塩を提供することである。

【0005】

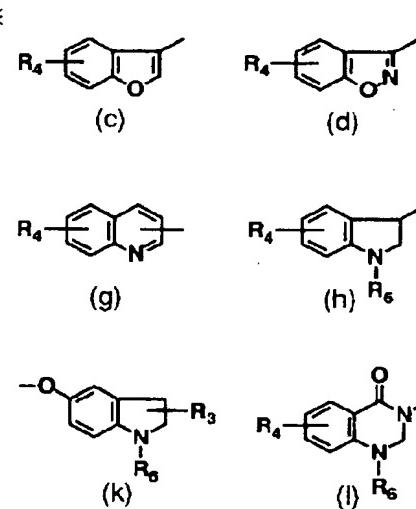
【発明の構成】本発明は、下記式〔I〕で表される2-アルキルアミノ-1-フェニルエタノール誘導体及びその薬学的に許容される酸付加塩に関する。

【0006】

【化3】

※【0008】

【化4】



む環上のみである。)で表される複素環式基の中から選ばれる1つの複素環式基を意味する。〕

【0010】前記式〔I〕で表される化合物の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタシスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。化合物

〔I〕及びその薬学的に許容される酸付加塩は、水和物

又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。

【0011】式(I)で表される化合物は1~3個の不斉炭素を有する。すなわち式(I)においてヒドロキシル基が結合している炭素原子は不斉炭素である。また、R<sub>1</sub>が低級アルキル基のときは、この基が結合している炭素原子も不斉炭素である。さらに、Aが複素環式基(h)である場合、該複素環式基の3位の炭素原子も不斉炭素であり、Aが複素環式基(k)であり、かつR<sub>1</sub>が2位若しくは3位に結合する低級アルキル基である場合の2位又は3位の炭素原子も不斉炭素である。したがって、式(I)においてR<sub>1</sub>が水素原子のときは2種又は4種の立体異性体が、また、R<sub>1</sub>が低級アルキル基のときは4種又は8種の立体異性体が存在しうる。これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。

【0012】本明細書で用いられている「低級」とは炭素原子数1~4のものを意味する。「低級アルキル基」としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルが挙げられ、メチルが特に好ましい。「低級アルコキシ」の具体例としては、メトキシ、エトキシ等が挙げられる。

【0013】式(a)で表される複素環式基の具体例としては、2-ビロリル、3-ビロリル、1-メチル-2-ビロリル、5-メチル-3-ビロリル、2-フリル、5-メチル-3-フリル、2-若しくは3-チエニル、5-メチル-3-チエニル、5-メチル-2-チエニル等が挙げられる。式(b)で表される複素環式基の具体例としては、2-ビリジル、3-ビリジル、5-メトキシ-3-ビリジル、6-メチル-3-ビリジル等が挙げられる。式(c)で表される複素環式基の具体例としては、6-メチル-3-ベンゾ[b]フリル、6-クロロ-3-ベンゾ[b]フリル、6-メトキシ-3-ベンゾ[b]フリル等が挙げられる。式(e)で表される複素環式基の具体例としては、1H-インダゾール-3-イル、1-メチル-1H-インダゾール-3-イル、6-メチル-1H-インダゾール-3-イル、6-クロロ-1H-インダゾール-3-イル等が挙げられる。式(f)で表される複素環式基の具体例としては、2-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾオキサゾリル、2-ベンゾチアゾリル等が挙げられる。式(g)で表される複素環式基の具体例としては、2-, 3-又は4-キノリ

ル、2-クロロ-4-キノリル、6-クロロ-3-キノリル、6-メチル-4-キノリル等が挙げられる。式(h)で表される複素環式基の具体例としては、3-インドリニル、6-メチル-3-インドリニル、1-メチル-3-インドリニル等が挙げられる。式(j)で表される複素環式基の具体例としては、2-メトキシカルボニルインドール-5-オキシ、2-メチルインドール-5-オキシ、1-メチルインドール-5-オキシ等が挙げられる。式(k)で表される複素環式基の具体例としては、2-メチルインドリン-5-オキシ、3-メチルインドリン-5-オキシ等が挙げられる。

【0014】本発明の化合物のうちで好適なものは、前記式(I)において、R<sub>1</sub>が塩素原子であり、R<sub>2</sub>が水素原子又はメチル基であり、Aが式(a)であって、式(a)中のR<sub>1</sub>が水素原子又はメチル基で、XがNH、N-メチル又はSであるか、Aが式(b)又は(g)であって、式(b)又は(g)中のR<sub>1</sub>が水素原子、ハログン原子、メチル基又はメトキシ基であるか、Aが式(e)又は(h)であって、式(e)又は(h)中のR<sub>1</sub>が水素原子、ハログン原子、メチル基又はメトキシ基で、R<sub>2</sub>が水素原子又はメチル基であるか、Aが式(j)であって、式(j)中のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が同一若しくは異なって水素原子又はメチル基であるか、あるいはAが式(k)であって、式(k)中のR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>が同一若しくは異なって水素原子又はメチル基である化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩である。

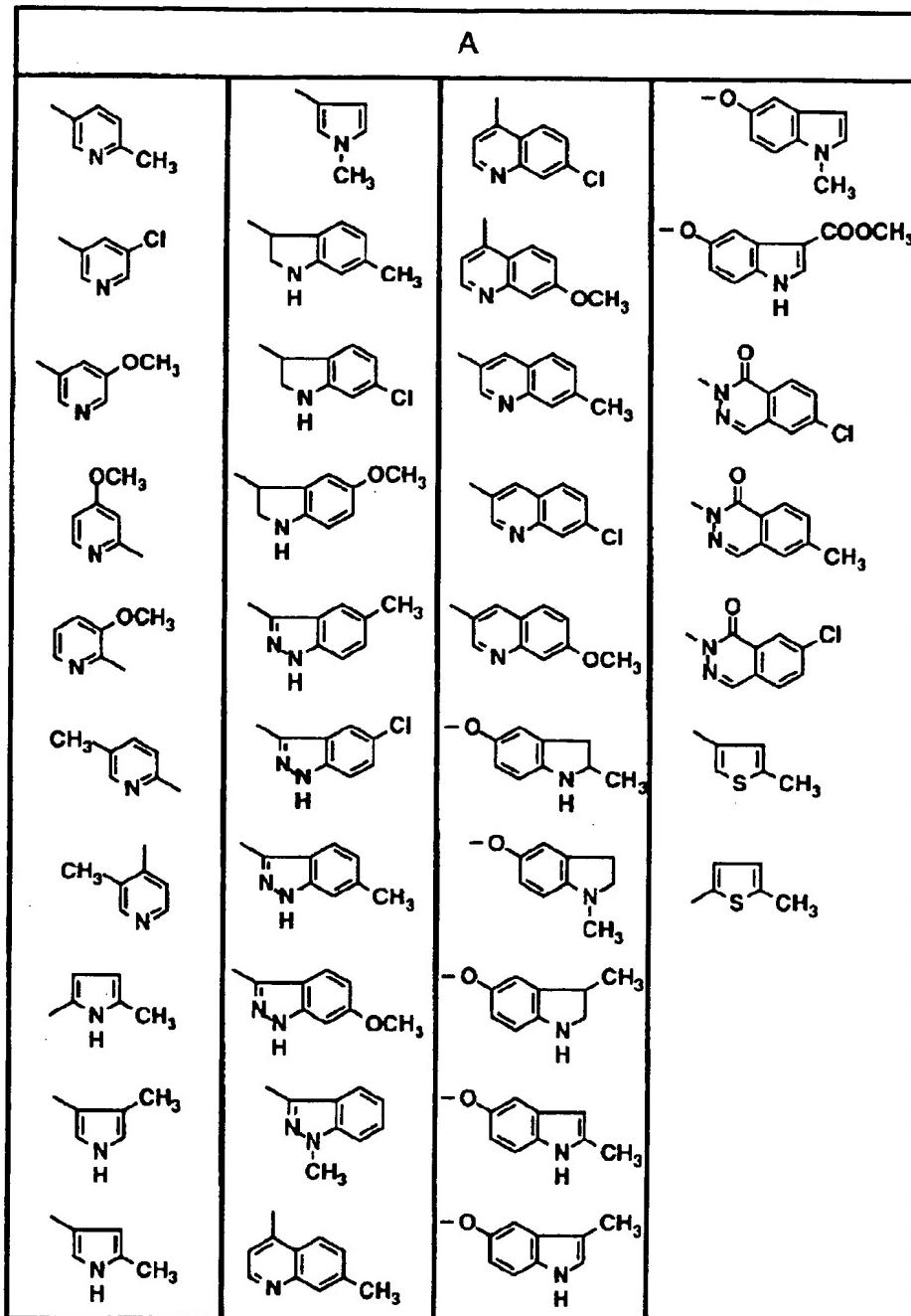
【0015】本発明の化合物のさらに好適なものは、式(I)においてR<sub>1</sub>が塩素原子であり、R<sub>2</sub>がメチル基であり、Aが、メチル基でそれぞれ置換されていてもよい3-チエニル基、3-インダゾリル基、4-キノリル基、若しくはインドリン-5-オキシ基、1位がメチル基で置換されていてもよいインドール-5-オキシ基、又はベンゼン環若しくは1位がメチル基で置換されていてもよい3-インドリニル基である化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩である。

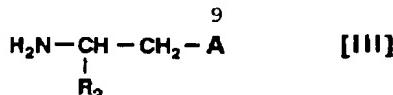
【0016】本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて、式(I)においてR<sub>1</sub>が塩素原子であり、R<sub>2</sub>がメチル基であり、Aが下記表1に示す複素環式基である化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩が挙げられる。

【0017】

【表1】

A





【0023】(式中、R<sub>2</sub> 及びAは前掲に同じものを意味する。)で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

【0024】化合物【II】と化合物【III】との反応は適当な溶媒中又は無溶媒下で行われる。使用する溶媒は原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらの溶媒は単独であるいは2種以上混合して用いられる。なお、前記式【III】の化合物は酸付加塩の形でも使用することができ、これらの酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩及びショウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩が挙げられる。このような酸付加塩を用いる場合には、本反応は塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン、トリプチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約20°Cないし約150°C、好ましくは約25°Cないし約100°Cである。

【0025】本製法において、原料化合物が不斉炭素を有するとき、その不斉炭素に関する立体配置は、生成物である式【I】の化合物において保持されている。

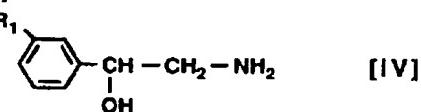
【0026】例えば、ラセミ体である式【II】の化合物と、R<sub>2</sub> が水素原子である式【III】の化合物からはラセミ体又は4種の立体異性体の混合物である式【I】の化合物が得られ、R<sub>2</sub> が低級アルキル基である式【II】の化合物からは4種又は8種の立体異性体の混合物である式【I】の化合物が得られる。

【0027】また、特定の立体配置を有する式【II】の化合物と式【III】の化合物からは、同じ立体配置を有する式【I】の化合物が得られる。

【0028】式【II】の化合物のエナンチオマーは、例えば Bloom, J. D. らの方法【J. Med. Chem., 35, 308 1-3084 (1992)】あるいは Eiel, E. L. 及び Delmonte, D.W. の方法【J. Org. Chem., 21, 596-597 (1956)】に準じて製造することができる。

【0029】製法(b)：式【I】で表される化合物はまた、下記式【IV】

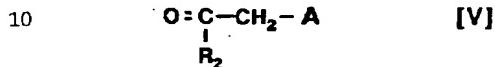
【0030】



【0031】(式中、R<sub>1</sub> は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物と下記式【V】

【0032】

【化8】



【0033】(式中、R<sub>2</sub> 及びAは前掲に同じものを意味する。)で表される化合物とを還元条件下に反応させることにより製造することができる。

【0034】本製法における還元条件とは、カルボニル基に影響を及ぼすことなく、イミン部分を還元し得る還元剤の存在下あるいは接触還元条件下を意味する。

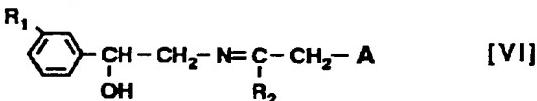
【0035】上記の還元剤としては、例えば水素化シアノホウ素ナトリウムが挙げられる。本反応は適当な溶媒中で行われ、好適な溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられる。反応温度は通常約20°Cないし約80°Cである。

【0036】本製法を接触還元条件下に行う場合、触媒として、パラジウム、酸化白金等が用いられる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられ、反応温度は通常約10°Cないし約25°Cである。

【0037】化合物【IV】と化合物【V】とを還元条件下に反応させる代わりに、両化合物に触媒量の酸を加え、ディーンスタークのような器具で、生成する水を除きながら反応させることにより、下記式【VI】

【0038】

【化9】



【0039】(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 及びAは前掲に同じものを意味する。)で表される化合物を生成させた後、該生成物を還元することによっても製造することができる。

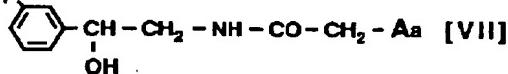
【0040】式【VI】の化合物を還元する工程は、イミン部分の還元に適した条件下に行われ、上述した化合物【IV】と化合物【V】との反応時の還元条件をそのまま採用することができる。本還元工程はまた、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用しても好適に行われ、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられ、反応温度は通常、約10°Cないし約25°Cである。

【0041】原料物質である式【VI】の化合物を製造する工程は、適当な溶媒中で行われ、酸としてはp-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ビリジン塩などが用いられる。溶媒としては、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類が好ましく、反応温度は通常、約80°Cないし約150°Cである。

【0042】製法(c)：前記式【I】においてR<sub>1</sub>が水素原子であり、Aが式(a)～(h)、(j)及び(k)で表される複素環式基の中から選ばれる複素環式基の1つである化合物はまた、式【VII】

【0043】

【化10】

R<sub>1</sub>

【0044】(式中、R<sub>1</sub>は前掲に同じものを意味し、A<sub>a</sub>は式(a)～(h)、(j)及び(k)で表される複素環式基の中から選ばれる複素環式基の1つを意味する。)で表される化合物を適当な還元剤と反応させることによっても製造することができる。

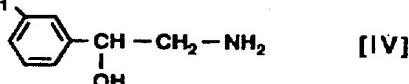
【0045】ここで使用される還元剤としては、ジボラン、水素化アルミニウムリチウム及びそのアルコキシ錯体又は遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンあるいはカルボン酸(例えば酢酸、トリフルオロ酢酸)を添加した水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。本還元反応はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル溶媒中で行われ、反応温度は還元剤の種類等により異なるが、通常、約0°Cないし約160°Cである。

【0046】本製法において、原料化合物【VII】の不斉炭素に関する立体配置は生成物(化合物【I】)において保持されている。

【0047】原料化合物【VII】は、例えば前記式【V】

【0048】

【化11】

R<sub>1</sub>

【0049】(式中、R<sub>1</sub>は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物と下記式【VIII】

【0050】

【化12】



【0051】(式中、A<sub>a</sub>は前掲に同じものを意味する。)で表される化合物又はその反応性誘導体とを反応させることにより製造することができる。

【0052】化合物【IV】と化合物【VIII】との反応は、N、N'-(ジシクロヘキシカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N、N'-(カルボニルジイミダゾール)のような縮合剤の存在下で常法に従って行うことができる。

【0053】化合物【IV】と化合物【VIII】の反応性誘導体との反応は、常法に従って行うことができ、化合物【VIII】の反応性誘導体としては、例えば低級アルキルエステル(特にメチルエステル)、活性エステル、酸無水物、酸ハライド(特に酸クロリド)が挙げられる。

【0054】化合物【IV】及び化合物【VIII】またはその反応性誘導体における不斉炭素に関する立体配置は、生成物(化合物【VII】)において保持されている。

【0055】前記各製法によって得られる生成物は、反応条件により酸付加塩又は遊離塩基の形である。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩又は遊離塩基の形に変換することができる。

【0056】前記各製法によって得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法によって単離・精製することができる。

【0057】前記各製法によって得られる本発明の化合物あるいは原料化合物がラセミ体又は立体異性体の混合物である場合には、常法、例えば欧州特許出願公開第455006号明細書に記載の方法に従って各立体異性体に分離することができる。

【0058】

【作用】以下に、本発明の代表的化合物の薬理試験結果を示し、本発明の化合物の作用の特徴について説明する。対照化合物としては、既存の非選択的βアドレナリン受容体作動薬である(-)-イソプロテノールを用いた。

【0059】試験例1——ラットβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体刺激作用：摘出ラット結腸の自発性収縮に対する抑制作用：——

体重350～400gのSD系雄性ラットより近位結腸を摘出し、長さ2.5～3cmの標本を作製した。標本は、フェントラミン(10μM)、デスマチルイミヅラミン(0.5μM)及びヒドロコルチゾン(30μM)を含むクレブス-ヘンゼライト(Krebs-Henseleit: 118mM NaCl, 4.75mM KCl, 2.5mM CaCl<sub>2</sub>, 1.2mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1.2mM MgSO<sub>4</sub>, 25mM NaHCO<sub>3</sub>, 10mM グルコース)液を満たしたマグヌス管(10ml)内に懸垂し、95%O<sub>2</sub>-5%CO<sub>2</sub>の混合ガスを通気しながら37°Cで保温した。静止張力1gを負荷し、自発性収縮が安定した後、試験化合物を累積的に添加した。試験化合物非添加時の自発性収縮高を100%として、その自発性収縮を50%抑制する濃度(IC<sub>50</sub>値)を用量-作用曲線から最小二乗法により算出した。結果を表2に示す。

【0060】

【表2】

摘出ラット結腸の自発性収縮に対する抑制作用			
試験化合物	I C <sub>50</sub> 値 (nM)	試験化合物	I C <sub>50</sub> 値 (nM)
1'	46.1	(-) -イソブロテノール	43.0
2	154.0		
3	45.4		
4	92.7		

実施例1の化合物を意味する（以下同じ）。

【0061】試験例1の結果から明らかなように、本発明の化合物はラットβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体に対して優れた刺激作用を有する。

【0062】さらに本発明の代表的化合物のヒトβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体に対する作用についても検討を行った。まず、ヒトβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体の高度発現細胞株の調製方法について述べ、次いでそれを用いた試験例2及び3並びにそれらの結果を以下に示す。

#### 【0063】ヒトβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体の高度発現細胞株の調製方法

(1) 発現ベクターの作製：――

動物細胞用発現ベクターpKCRH2 [Mishinaら, Nature 307: 604-608 (1984)]を制限酵素SalIで消化し、DNA Blunting Kit (宝酒造)により平滑末端にした。次に、別の動物細胞用発現ベクターpSV2-neo [SouthernとBerg, J. Mol. Appl. Genet. 1: 327-341 (1982)]を制限酵素Acc I及びAatIIで消化し、DNA Blunting Kitにより平滑末端にした。これらをDNA Ligation Kit (宝酒造)を用いて結合し、常法により大腸菌HB101に導入した後、形質転換体をアンビシリン100 μg/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換体からプラスミドDNAを抽出し、制限酵素PstIで消化した後NuSieve 3:1 Agarose (宝酒造)の2%ゲルを用いて電気泳動し、約3.8 kbp、2.2 kbp、1.4 kbp及び0.9 kbpの断片の得られるクローニングを選択した。このプラスミド＊

5'-CCACCTGCCAGGTGATTGGGAGACCCC-3' ——オリゴヌクレオチド1

#### 【0068】

※ ※ 【化15】

5'-TTCTCGACCCCGGGAAATCCCATGGGAC-3' ——オリゴヌクレオチド2

【0069】反応産物をSpinBind System (宝酒造)により精製した後、制限酵素Sse8387I及びStuIで消化し、NuSieve 3:1 Agarose の2%ゲルを用いて電気泳動し、約1.4 kbpの断片を回収、精製した。この断片と制限酵素Sse8387I及びEcoRVで消化した発現ベクターpKCN1をDNA Ligation Kitを用いて結合し、常法により大腸菌HB101に導入した後、形質転換体をアンビシリン100 μg/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換体からプラスミドDNAを抽出し、制限酵素Sse8387I及びXbaIで消化して得られる約1.3 kbpの断片の塩基配列を調べた

\* DNAをpKCN0とした。このプラスミドpKCN0を制限酵素HindIIIで切断し、配列番号1で示される下記の合成アダプター1とDNA Ligation Kitを用いて結合した。

#### 【0064】

#### 【化13】

5'-ACCTCCTCCACCCCCCCCCATATCTCGAGCCGCCCGTACCA-3'

3'-GGACGTCCGGCGCGCTATAGAGCTGCCGGCCATGGTTCCA-5'

20 【0065】これを常法により大腸菌HB101に導入した後、形質転換体をアンビシリン100 μg/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換体からプラスミドDNAを抽出し、制限酵素DraIとHindIIIで消化した後NuSieve 3:1 Agarose の2%ゲルを用いて電気泳動し、pKCN0を同制限酵素で切断したときに得られる約380 bpの断片の代わりに約430 bpの断片の得られるクローニングを選択した。このプラスミドDNAを発現ベクターpKCN1とした。

#### 【0066】(2) 発現プラスミドの作製：――

ヒト神経芽細胞腫SK-N-MC (ATCC HTB 10)から常法によりRNAを抽出し、SuperScript Systems (Life Technologies)を用いてcDNAを合成した。配列番号2及び3で示される下記のオリゴヌクレオチド1及び2をプライマーとして用いGeneAmp PCR Kit (Perkin-Elmer)により、このcDNAを増幅した。PCR反応を行う際には、反応液に10%のジメチルスルホキシドを添加した。

#### 【0067】

#### 【化14】

結果、この配列はLeliasら [FEBS Lett. 324: 127-130 (1994)]により報告されているヒトβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体cDNAの配列に一致した。このヒトβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体発現プラスミドDNAをpKREX10とした。

#### 【0070】(3) 高度発現細胞株の作製：――

ヒトβ<sub>1</sub>アドレナリン受容体発現プラスミドpKREX10をリン酸カルシウム法によりチャイニーズハムスター卵巣細胞CHO-K1 (ATCC CCL 61)に導入し、形質転換体を600 μg/mlのG-418 (Life Technologies)を含むMEM-Dulbecco培地 (ICN Biomedicals)で選択した。培地には10%

ウシ胎児血清と $11.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のプロリンを添加した。69個のG-418 耐性クローニについて培地を除去後 $0.5 \text{ mM}$ エチレンジアミン四酢酸(EDTA)を含むリン酸緩衝化生理食塩水中で $37^\circ\text{C}$ で10分間静置することによって細胞を剥がした。遠心分離により細胞を集め、 $1 \text{ mM}$  EDTAを含む $10 \text{ mM}$  Tris-HCl緩衝液(pH 7.5)中に約 $5 \times 10^6$  細胞/ $\text{ml}$ になるように懸濁した。この懸濁液 $20 \mu\text{l}$ と $1.5 \text{ nM}$  (-)- $3-[^{125}\text{I}]$ iodocyanopindolol(Amersham)を $1\%$ ウシ血清アルブミン、 $0.1\%$ NaN<sub>3</sub>及び $20 \text{ mM}$  HEPES緩衝液(pH 7.4)を含むRPMI-1640培地(ICN Biomedicals)200  $\mu\text{l}$ 中で混合し、 $4^\circ\text{C}$ で2時間静置した。バイオドット装置(Bio-Rad Laboratories)を用い、あらかじめ $0.3\%$ ポリエチレンイミンに浸したガラスフィルターGF/C(Whatman)により濾過洗浄し、フィルター上の放射活性を $\gamma$ 線計測器を用いて計測した。放射活性の最も高いクローンを選びこれをヒト $\beta$ アドレナリン受容体高度発現細胞株CHO/pKREX10-36とした。

**[0071] 試験例2 ヒト $\beta$ アドレナリン受容体結合試験: ——**

ヒト $\beta$ アドレナリン受容体の高度発現細胞株CHO/pKR EX10-36を $10\%$ ウシ胎児血清、 $11.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のプロリン、\*

\*及び $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ のG-418を含むMEM-Dulbecco培地で3日間培養し、培地を除去後 $0.5 \text{ mM}$  EDTAを含むリン酸緩衝化生理食塩水中で $37^\circ\text{C}$ で10分間静置することによって細胞を剥がした。遠心分離により細胞を集め、 $1 \text{ mM}$  EDTAを含む $10 \text{ mM}$  Tris-HCl緩衝液(pH 7.5)中に約 $5 \times 10^6$  細胞/ $\text{ml}$ になるように懸濁した。この懸濁液 $20 \mu\text{l}$ と、試験化合物を $1\%$ ウシ血清アルブミン、 $0.1\%$ NaN<sub>3</sub>及び $20 \text{ mM}$  HEPES緩衝液(pH 7.4)を含むRPMI-1640培地 $100 \mu\text{l}$ 中で混合し、 $4^\circ\text{C}$ で30分間静置した後 $0.2 \text{ nM}$  (-)- $3-[^{125}\text{I}]$ iodocyanopindolol $100 \mu\text{l}$ を加え、更に4時間静置した。バイオドット装置を用い、あらかじめ $0.3\%$ ポリエチレンイミンに浸したガラスフィルターGF/C(Whatman)により濾過洗浄し、フィルター上の放射活性を $\gamma$ 線計測器を用いて計測した。 $1 \text{ mM}$ (-)アーブレノロール添加時又は非添加時の結合量をそれぞれ $100\%$ 阻害、 $0\%$ 阻害とし、結合量を $50\%$ 阻害する濃度(I<sub>C<sub>50</sub></sub>値)は、濃度-阻害率曲線から最小二乗法により算出した。結果を表3に示す。

**[0072]**

【表3】

ヒト $\beta$ アドレナリン受容体リガンドに対する結合阻害作用			
試験化合物	I C <sub>50</sub> 値 ( $\mu\text{M}$ )	試験化合物	I C <sub>50</sub> 値 ( $\mu\text{M}$ )
1*	26.0	13	1.3
2	20.0	14	5.4
3	5.6	16	67.4
5	1.3		
7	2.1	(-)イソブロテノール	1.6
8	38.0		
12	17.0		

\* 実施例1の化合物を意味する(以下同じ)。

**[0073] 試験例3——ヒト $\beta$ アドレナリン受容体刺激作用(サイクリックAMP蓄積作用): ——**

ヒト $\beta$ アドレナリン受容体の高度発現細胞株CHO/pKRE X10-36を $10\%$ ウシ胎児血清、 $11.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ のプロリン、及び $200 \mu\text{g}/\text{ml}$ のG-418を含むMEM-Dulbecco培地で3日間培養後、CHO/pKREX10-36を試験例2と同様の方法により集め、 $1 \text{ mM}$ アスコルビン酸及び $1 \text{ mM}$ の3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むHanks'平衡塩液(ICN Biomedicals)中に約 $2 \times 10^6$  細胞/ $\text{ml}$ になるように懸濁した。この懸濁液 $100 \mu\text{l}$ と、試験化合物を同平衡塩

液 $500 \mu\text{l}$ 中で混合し、 $37^\circ\text{C}$ で30分間反応させた後、5分間の煮沸により反応を停止した。反応液を遠心分離した後、上清中のサイクリックAMP量をcAMP EIA System(Amersham)を用いて測定した。 $10^{-5} \text{ M}$ (-)イソブチルテノールを添加時又は非添加時のサイクリックAMP量をそれぞれ $100\%$ 、 $0\%$ とし、濃度-反応曲線から最小二乗法により $50\%$ のサイクリックAMP蓄積を引き起こす濃度(E<sub>C<sub>50</sub></sub>)を算出した。結果を表4に示す。

**[0074]**

【表4】

ヒト $\beta_1$ アドレナリン受容体刺激作用（サイクリックAMP蓄積作用）			
試験化合物	EC <sub>50</sub> 値 (nM)	試験化合物	EC <sub>50</sub> 値 (nM)
12*	34	(-) -イソブロテノール	5.5
13	85		

実施例12の化合物を意味する（以下同じ）。

【0075】試験例2及び3の結果から明らかなように、本発明の化合物はヒト $\beta_1$ アドレナリン受容体に対しても刺激作用を有する。

【0076】本発明の化合物は $\beta_1$ アドレナリン受容体作動薬として肥満、糖尿病、過敏性腸症候群、急性若しくは慢性下痢等の予防及び治療剤として有用である。また、消化性潰瘍、急性若しくは慢性胃炎、胆道ジスキニア、胆のう炎等に伴う腹痛、恶心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善に対しても本発明の化合物を使用することができる。

【0077】式〔I〕で表される本発明の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を $\beta_1$ アドレナリン受容体作動薬として使用する場合は、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。投与量としては、投与方法、患者の症状・年齢、処置形式（予防又は治療）等により異なるが、通常0.01～20mg/kg/日、好ましくは0.1～10mg/kg/日である。

【0078】本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロビルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロビルセルロース、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリビニルビロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

【0079】剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、ゲル剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製され

る。なお、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、前記式〔I〕で表される化合物の薬学的に許容される酸付加塩を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤に溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【0080】これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.05～70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

#### 【0081】

【実施例】以下に参考例、実施例及び製剤例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

【0082】本明細書の記載を簡略化するために下記のNMRスペクトルの結果において以下に示すような略号を使用する。

30 s : 一重線、

d : 二重線、

dd : 二重の二重線、

ddd : 三重の二重線、

t : 三重線、

dt : 二重の三重線、

m : 多重線、及び

b r : 幅広い（ブロード）。

#### 【0083】実施例1——

2-[2-(1-メチル-2-ビロリル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール・修酸塩の製造：—

【0084】(3-クロロフェニル)オキシラン0.77g、2-(2-アミノエチル)-1-メチルビロール1.24gにメタノール10mlを加え、室温で44時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(25:1)で溶出し、目的物を含む画分を減圧濃縮して1.3gの油状物を得た。これを修酸で処理し、エタノールから再結晶により目的物0.7gを得た。融点195～197°C

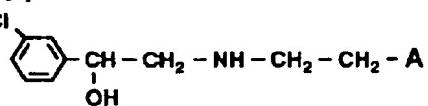
【0085】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 2.82~3.29(6H,m,CH<sub>2</sub>), 3.53(3H,s,NCH<sub>3</sub>), 4.94(1H,dd,J=10Hz,2.5Hz,CHOH), 5.82(1H,dd,J=3.5Hz,2H), 5.89(1H,t,J=3Hz), 6.65(1H,t,J=2Hz), 7.41(4H,m)

【0086】実施例2~4:――

実施例1における2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロールの代わりに、対応するアミノエチル体を用いて、実施例1と同様に反応・処理し、生成物をエタノールから再結晶して、表5に示す化合物を得た。\*

\* 【0087】

【化16】



【0088】

【表5】

実施例	A	酸付加塩	融点(℃)
2		2(COOH) <sub>2</sub> · 1/2H <sub>2</sub> O	161~164
3		2(COOH) <sub>2</sub>	171~173
4		(COOH) <sub>2</sub>	174~177

【0089】実施例5:――

2-[2-(4-キノリル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール・修酸塩の製造:――

【0090】第一工程:――

60%水素化ナトリウム0.41gをヘキサンで洗浄した中に、ジオキサン15mlを加え、テトラエチルジメチルアミノメチレンジホスホネート3.4gのジオキサン溶液15mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。この混合溶液に、4-キノリンカルボキサルデヒド1.6gのジオキサン溶液15mlを滴下し、さらに50°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、水で希釈してジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した後、溶媒を減圧留去して、ジエチル2-(4-キノリル)-1-N,N-ジメチルアミノエチレンホスホネート1.8gを黄色固体として得た。

【0091】第二工程:――

上記のキノリン体1.9gを3N塩酸60mlに溶解し、室温で1時間攪拌した後、氷冷下で水酸化ナトリウム溶液を滴下してpH4に調整し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣にN,N-ジメチルホルムアミド20ml、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスホネート(BOP試薬)2.4g、2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エタノール0.96g、トリエチルアミン1.1gを順次加え、室温で2時間攪拌した。この反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカ

20 ラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出して、N-[2-(1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ)エチル]-4-キノリルアセタミド0.47gを白色固体として得た。

【0092】第三工程:――

上記のアセタミド体0.9gのテトラヒドロフラン溶液20mlに1Mジボラン-テトラヒドロフラン錯体6.8mlを滴下し、2時間加熱還流した。冷却後、6N塩酸4.3mlを加えて室温で15時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。残渣を4N水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(15:1)で溶出し、溶媒を減圧留去して淡黄色の油状物0.44gを得た。この油状物を修酸で処理し、メタノール-エタノールから再結晶により目的物0.54gを得た。融点120~122°C

【0093】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 3.05~3.65(6H,m), 4.99(1H,dd,J=2.5Hz,10Hz,CHOH), 7.32~7.53(5H,m), 7.69(1H,m,キノリン6-H), 7.81(1H,m,キノリン7-H), 8.06(1H,dd,J=1Hz,8Hz,キノリン5-H), 8.24(1H,dd,J=1Hz,8Hz,キノリン8-H), 8.85(1H,d,J=4.5Hz,キノリン2-H), 9.05(br,s,修酸)

【0094】実施例6:――

2-(2-(2-クロロ-3-キノリル)エチルアミノ)-1-(3-クロロフェニル)エタノールの製造:――

【0095】実施例5における4-キノリンカルボキサルデヒドの代わりに2-クロロ-3-キノリンカルボキサルデヒドを用いて、実施例5と同様に反応・処理し、トルエンから再結晶することにより目的物の1/4

水和物を得た。融点122～123°C

【0096】実施例7

2-[2-(1-メチルインダゾール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール・修酸塩の製造：—

【0097】第一工程：—

1-メチル-3-インダゾリルメタノール3.8gのテトラヒドロフラン溶液20mlにヘキサメチルホスホラミド5.8mlを加え、氷冷下で塩化チオニル1.9mlを滴下した後、室温で2時間攪拌した。この反応液に氷水を加え、48%水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水の順で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(15:1)で溶出し、溶媒を減圧留去して、油状物を得た。

【0098】第二工程：—

上記のインダゾール体3.9gのアセトニトリル溶液50mlにシアン化カリウム2.8g及び18-crown-6 1.1gを加え、室温で16時間攪拌した。この反応液を水で希釈してクロロホルムで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、溶媒を減圧留去して、1-メチル-3-インダゾリルアセトニトリル3.6gを得た。

【0099】第三工程：—

上記のアセトニトリル体1.6gのメタノール溶液50mlに塩化第一コバルト・6水和物4.2gを加え、次いで、室温で水素化ホウ素ナトリウム3.3gを少量ずつ加えた。反応液を室温で4時間攪拌した後、不溶物が溶解するまで3N塩酸を加えた。メタノールを減圧留去し、水層をジエチルエーテルで洗浄した後、水酸化アンモニア水でアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽

\* 和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧留去して3-(2-アミノエチル)-1-メチルインダゾール1.32gを粗生成物として得た。

【0100】第四工程：—

上記のアミン体0.65gのメタノール溶液20mlに(3-クロロフェニル)オキシラン0.54gを加え、室温で16時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(15:1)で溶出し、溶媒を減圧留去して、油状物0.26gを得た。この油状物を修酸で処理し、エタノールから再結晶により目的物0.23gを得た。融点164～165°C

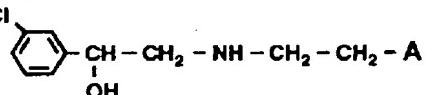
【0101】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm): 3.11(1H, dd, J=10Hz, 12.6Hz), 3.23～3.47(5H, m), 4.00(3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.96(1H, dd, J=2.8Hz, 10Hz), 7.15(1H, m, インダゾール5-H), 7.33～7.52(5H, m), 7.61(1H, d, J=8.5Hz, インダゾール7-H), 7.77(1H, d, J=8Hz, インダゾール4-H)

【0102】実施例8～11

実施例7における1-メチル-3-インダゾリルメタノールの代わりに、各々3-インダゾリルメタノール、3-ベンゾイソキサゾリルメタノール、2-ベンゾチアゾリルメタノール及び2-ベンゾイミダゾリルメタノールを用いて、実施例7と同様に反応・処理し、生成物を適当な溶媒から再結晶することにより表6に示す化合物を得た。

【0103】

【化17】



【0104】

【表6】

実施例	A	酸付加塩	融点(°C)	再結晶溶媒
8		(COOH) <sub>2</sub>	85～88	エタノール/ジエチルエーテル
9		—	101～102	トルエン
10		—	98～99	トルエン
11		1.75(COOH) <sub>2</sub>	215～216	エタノール

【0105】実施例12

2-[2-(インドール-5-オキシ)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノールの製造：—

【0106】第一工程：—

アセトン90mlに5-ヒドロキシインドール4.0g、プロモアセトン6.85g及び炭酸カリウム7.0gを加え、6時間間加熱還流した。冷却後、不溶物を濾去し、濾液を減圧

濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルムで溶出して5-インドールオキシアセトン3.7 gを白色固体として得た。

【0107】第二工程：—

上記のアセトン体3.4 gと2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エタノール3.76 gをベンゼン180 mlに溶解し、ディーンスタークを用いて生成する水を除きながら1時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、残渣をメタノール120 mlに溶解した後、氷冷下で水素化ホウ素ナトリウム1 gを少量ずつ加えた。反応液を室温で4時間攪拌し、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧留去し、酢酸エチルへキサンから再結晶により淡黄色固体の目的物4.5 gを1/10水和物として得た。融点80~85°C

【0108】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDCI, δ ppm) : 1.18(d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>), 1.21(d, J=7Hz, CH<sub>3</sub>), 2.65(d d, J=9Hz, 4.5Hz), 2.71(dd, J=9Hz, 4.5Hz), 2.96~3.23(2H, m), 3.78~4.02(2H, m), 4.58~4.71(1H, m, CHOH), 6.47(1H, m), 6.83(1H, m), 7.10(1H, m), 7.18(1H, m), 7.25(4H, m), 7.39(1H, s), 8.10(1H, s, D<sub>2</sub>Oにて消失, インドールNH)

【0109】実施例13—

2-[2-(2-メトキシカルボニルインドール-5-オキシ)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノールの製造：—

【0110】実施例12における5-ヒドロキシインドールの代わりに5-ヒドロキシインドール-2-カルボン酸メチルを用いて、実施例12と同様に反応・処理し、クロロホルムから再結晶することにより目的物を得た。融点135~141°C

【0111】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 1.07(d, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 1.09(d, J=6Hz, CH<sub>3</sub>), 2.02(1H, br, NH), 2.65~2.88(2H, m, CH<sub>2</sub>NH), 2.94~3.13(1H, m, CH<sub>2</sub>), 3.71~3.93(2H, m, OCH<sub>2</sub>), 3.87(3H, s, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.64(1H, m, CHOH), 5.48(1H, br, OH), 6.92(1H, m), 7.06(1H, s), 7.11(1H, m), 7.24~7.45(5H, m), 11.79(1H, s, インドールNH)

【0112】実施例14—

2-[2-(3-チエニル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノールの製造：—

【0113】第一工程：—

3-チエニルアセトニトリル1.23 gのエタノール溶液3 mlに水酸化ナトリウム粒1.2 g及び水20mlを加え、2.5時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣を濃塩酸でpH2~3に調整して析出した固体を濾取した。この固体を水で洗浄した後、乾燥し、ヘキサン-ジエチルエーテルから再結晶により3-チエニル酢酸1.3

gを得た。

【0114】第二工程：—

上記の酢酸体0.7 gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液7 mlに2-アミノ-1-(3-クロロフェニル)エタノール1.1 g, BOP試薬2.2 g, トリエチルアミン1.4 mlを順次加え、室温で2時間攪拌した。この反応溶液を水で希釈して酢酸エチルで抽出し、抽出液を1N塩酸、水、1N水酸化ナトリウム溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。

- 10 溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、溶媒を減圧留去して、N-[2-(1-(3-クロロフェニル)-1-ヒドロキシ)エチル]-3-チエニルアセタミド1.5 gを得た。

【0115】第三工程：—

上記のアセタミド体1.5 gのテトラヒドロフラン溶液15 mlに1Mジボラン-テトラヒドロフラン錯体11.3 mlを滴下し、4時間加熱還流した。冷却後、6N塩酸7 mlを滴下し、室温で16時間攪拌した後、溶媒を減圧留去した。

- 20 水層をジエチルエーテルで洗浄し、48%水酸化ナトリウム溶液でアルカリ性とした後、クロロホルムにより抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、溶媒を減圧留去して得られた固体をトルエン-ヘキサンから再結晶することにより目的物1.2 gを白色結晶として得た。融点88~89°C

【0116】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDCI, δ ppm) : 2.78(1H, dd, J=9.5Hz, 12.4Hz, CH<sub>2</sub>CHOH), 2.91~3.

- 30 13(5H, m), 3.22(2H, br, s, NH, OH), 4.87(1H, dd, J=3.5Hz, 9.5Hz, CHOH), 6.95(1H, dd, J=1.2Hz, 5Hz, ナオフェン4-H), 7.03(1H, m), 7.21~7.32(4H, m), 7.38(1H, br, s, ベンゼン2-H)

【0117】実施例15—

2-[2-(インドリン-5-オキシ)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール・2塩酸・1/4メタノールの製造：—

- 40 【0118】実施例14における3-チエニル酢酸の代わりに、5-インドールオキシ酢酸を用いて、実施例14と同様に反応・処理し、生成物を塩酸塩にした後、メタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、目的物を得た。融点180~184°C

【0119】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) : 2.95~3.52(4H, m), 3.18(2H, t, J=7Hz), 3.70(2H, t, J=7Hz), 4.35(2H, t, J=3Hz), 5.08(d, J=7Hz, CHOH), 6.35(1H, br, OH), 6.99(1H, dd, J=7Hz, 2Hz), 7.11(1H, d, J=2Hz), 7.30~7.53(5H, m), 9.30(2H, br, NH·HCl), 11.46(2H, br, NH·HCl)

【0120】実施例16—

- 50 2-[2-(1-フタラジノン-2-イル)エチルアミ

ノ] - 1 - (3-クロロフェニル) エタノールの製造：

【0121】第一工程：—

1 (2H) - フタラジノン15g のアセトン溶液500 mlとN, N-ジメチルホルムアミド50mlの混合溶液に炭酸カリウム21.3g 及びプロモ酢酸エチル21g を加え、20時間加熱還流した。冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣に水を加え、析出してくる固体を濾取した。この固体を水で十分に洗浄した後、乾燥して1-オキソ-2-フタラジニル酢酸エチル20gを得た。

【0122】第二工程：—

上記の酢酸エチル体1.0 g のテトラヒドロフラン溶液15 mlに-70°Cで1.02Mジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液10mlを滴下し、1.5時間攪拌して、(1-オキソ-2-フタラジニル) アセトアルデヒドを生成させた。この生成物を含む反応液にメタノール15ml, 1, 2-アミノ-1-(3-クロロフェニル) エタノール0.86g のメタノール溶液5mlを順次加え、水素化シアノホウ素ナトリウム0.31g を少量ずつ加えて室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧留去して酢酸エチルを加え、セライトに通して不溶物を除いた。濾液の溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(10:1)で溶出し、溶媒を減圧留去すると固体が得られ、これをトルエンから再結晶することにより目的物0.4 gを得た。融点108~109°C

\*

配列

AGCTCCTGCA GGGCGGCCGA TATCTCGAGC GGCCGCGGTA CCA

43

【0126】配列番号：2

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

※

配列

CCACCTGCAG GTGATTTGGG AGACCCC

27

【0127】配列番号：3

配列の長さ：27

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

★

配列

TTCTCGAGCC GGGGAATCCC ATGGCAC

27

フロントページの続き

(S1) Int.C1.<sup>6</sup>

A 6 1 K 31/42

31/425

31/44

識別記号

府内整理番号

F 1

技術表示箇所

31/47

A E D

31/50

A C J

\* 【0123】<sup>1</sup>H-NMRスペクトル(CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 2.73(1H, dd, J=9Hz, 12.1Hz, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.00(1H, d, J=3.3Hz, 12.1Hz, CH<sub>2</sub>CHOH), 3.02~3.29(2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 4.27~4.52(2H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 4.65(1H, dd, J=3.3Hz, 9Hz, CHOH), 7.15~7.32(3H, m), 7.36(1H, br, s, ベンゼン-2-H), 7.67~7.89(3H, m), 8.18(1H, s, プラティン-4-H), 8.45(1H, m, フタジン-8-H),

【0124】製剤例(錠剤の製法) ——

常法に従って、下記各成分を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して、1錠100mgの錠剤1000錠を調製する。2-[2-(5-インドールオキシ)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール(5g)、トウモロコシデンプン(25g)、乳糖(54g)、結晶セルロース(11g)、ヒドロキシプロビルセルロース(3g)、軽質無水ケイ酸(1g)、ステアリン酸マグネシウム(1g)。

【配列表】

【0125】配列番号：1

配列の長さ：47

20 配列の型：核酸

鎖の数：二本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸 化学合成DNA

他の情報：5から43番目の塩基配列には相補鎖が存在し、その相補鎖には44から47番目の塩基配列としてTCGAが存在する。

※ トポロジー：直鎖状

30 配列の種類：他の核酸 化学合成DNA

アンチセンス：No

★ トポロジー：直鎖状

配列の種類：他の核酸 化学合成DNA

アンチセンス：Yes

31/505		
C 0 7 D	209/08	8217-4C
	209/14	8217-4C
	209/42	8217-4C
	213/36	
	215/06	
	231/56	A
	235/14	
	237/32	
	239/90	
	261/20	
	263/56	
	277/64	
	307/52	
	307/81	
	333/20	

(72)発明者 川島 和  
大阪府大阪市都島区友渕町1丁目5番10-  
708

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**